

PROCEDE DE PREPARATION IN SITU DE COMPOSES CHIRAUX DERIVES DE  
COMPLEXES D'OXAZABOROLIDINE-BORANE UTILES DANS LES REACTIONS  
DE REDUCTION ASYMETRIQUE.

5           La présente invention a pour objet la mise en œuvre  
d'un nouveau procédé de préparation in situ de composés  
chiraux dérivés d'oxazaborolidine-borane complexes, utilisés  
comme catalyseurs dans les réactions de réduction de cétones  
prochirales pour la synthèse d'alcools chiraux ou les  
10       réductions d'éthers d'oximes pour la synthèse d'amines  
chirales.

          On connaît dans l'art antérieur, décrit par l'auteur  
Spehar A. and coll. dans l'article « J.Org.Chem., 1969,  
15       34(12), p 3923-3926 », un procédé de génération de borane in  
situ, à partir des réactifs tels que le borohydrure de sodium  
(NaBH<sub>4</sub>) et le dimethylsulfate (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), dans la mise en œuvre  
d'une réaction d'hydroboration d'alcènes pour la préparation  
d'alcool.

20           Ce même procédé de génération de borane in situ évoqué  
par les auteurs Abiko A. et Masamune S. dans l'article  
« Tetrahedron Letters, 1992, 33(38), p 5517-5518 », a  
également été mis en œuvre dans une réaction de réduction de  
25       dérivés d'amino-acide pour la synthèse d'amino-alcool.

          Plus récemment, l'auteur Periasamy M. a publié dans la  
revue

30       « ACS Symposium Series, 2001, 783 (organoborane for  
syntheses), p 65-78 », à partir des réactifs tels que le  
borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>) et l'iode (I<sub>2</sub>), la préparation  
in situ de complexes borane-base de Lewis et de composés  
chiraux dérivés d'oxazaborolidines, ces derniers étant des  
catalyseurs de choix dans les réductions asymétriques de  
35       cétones prochirales.

          Le facteur limitant de ce dernier procédé, est  
l'utilisation de l'iode en milieu industriel car d'un point

de vue environnement de travail, sa manipulation n'est pas envisageable sans de lourds investissements financiers.

La demanderesse a mis au point un procédé industriel de  
5 préparation in situ de complexes borane-base de Lewis et de  
composés chiraux dérivés de complexes oxazaborolidine-borane,  
en s'affranchissant du problème de la manipulation de l'iode.  
Ces composés chiraux dérivés de complexes d'oxazaborolidines-  
boranes sont connus pour leur performance stéréosélective  
10 lorsqu'ils sont mis en œuvre dans des procédés de réduction.

L'invention a donc pour objet un procédé de préparation  
in situ de composés chiraux dérivés de complexes  
d'oxazaborolidine-borane, utilisés comme catalyseurs dans les  
15 réactions de réduction pour la synthèse d'alcools ou d'amines  
optiquement actifs, caractérisé en ce que :

On additionne à une suspension de borohydrure de métal  
défini par la formule (I),

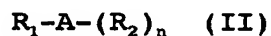
20 
$$MBH_4 \quad (I)$$

dans laquelle :

M représente notamment un ion sodium, potassium,  
lithium, zinc et de préférence un ion sodium,

25

a) une base de Lewis de formule générale (II) ci-  
dessous :



30

dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, représentent un atome  
d'hydrogène, un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement  
substitué, un aryle éventuellement substitué, un alkyl aryle,  
35 un cycloalkyle en  $C_4-C_7$  ;

$R_1$  et  $R_2$  forment ensemble une chaîne alkyle  $C_1-C_7$ , un  
carbocycle en  $C_1-C_7$  éventuellement substitué ;

n est égal à 1 ou 2 ;

et A représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou de phosphore.

Suivant des modes de réalisation particuliers de l'invention, le composé de formule (II) est un éther linéaire ou cyclique, de préférence le tetrahydrofurane ou le tetrahydropyrane ; une amine secondaire ou tertiaire, de préférence la N,N-diméthylamine, la N,N-diéthylamine, l'aniline, la N,N-diéthylaniline, ou la N,N-éthylisopropylaniline ; un thioether linéaire ou cyclique, de préférence le diméthylsulfure ; un amino-ether, de préférence la morpholine ; une phosphine, de préférence la triphénylphosphine.

Suivant un mode préféré de l'invention, le composé de formule (II) est la N,N-diéthylaniline (DEA).

b) un ester d'acide inorganique de formule générale (III) ci-dessous :

$$R_3-X \quad (III)$$

dans laquelle,

X représente un groupe sulfonyloxyester ( $-OS(O)2OR_4$ ) ; un sulfonate ( $-OS(O)R_5$ ), un sulfite ( $-OS(O)OR_5$ )

$R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un alkyle en  $C_{1-7}$  linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un atome d'halogène, un aryle, un hétérocycle, un hétéroaryle, un groupe alkoxy en  $C_{1-7}$ , un groupe alkyl- $(C_{1-7})$ -thio, un groupe alkyl- $(C_{1-7})$ -aryle, un cycloalkyle en  $C_4-C_7$  ;

ou

$R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble une chaîne alkyle  $C_1-C_7$  ; un carbocycle en  $C_1-C_7$ , éventuellement substitué.

Suivant des modes de réalisation particuliers de l'invention, le composé de formule générale (III) est un dialkylsulfate, un acide sulfurique bis-aryloxyalkylester, un bisalkyloxysulfonyloxyalkane, un dioxathiolanedioxide.

Suivant un mode préféré de l'invention, le composé de formule générale (III) est le dimethylsulfate ( $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ).

5 Selon une réalisation avantageuse du procédé, les quantités de base de Lewis et d'ester inorganique sont comprises entre 1 et 2 équivalents par rapport au borohydrure métallique.

10 Suivant un mode préféré de l'invention, les quantités de DEA et de ( $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ) choisies sont de 1,05 équivalent par rapport au  $\text{NaBH}_4$ .

Le solvant utilisé est un solvant aprotique usuel.

15 Avantageusement, le solvant aprotique est un solvant non-aminé, inerte vis-à-vis du borohydrure de métal ( $\text{NaBH}_4$ ) et du borane ( $\text{BH}_3$ ). A titre d'exemple de solvants non-aminés, on peut citer les éthers tels que le tétrahydrofurane (THF), le dioxane, les glymes comme l'éthylèneglycol, le  
20 diméthyléther (DME), les composés aromatiques tel que le toluène ou d'autres solvants comme le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

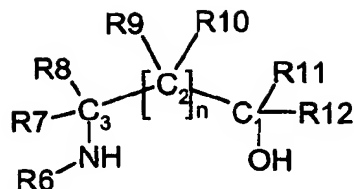
La mise en contact des composés (I), (II) et (III) s'effectue à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et  $75^\circ\text{C}$ .

25 Le milieu réactionnel ainsi obtenu est maintenu, sous agitation, à une cette température, pendant une durée comprise entre 0,5 et 4 heures.

30 Enfin, l'ordre d'addition des composés de formules (I), (II) et (III) est cité à titre indicatif non limitatif.

On forme ainsi un complexe borane-base de Lewis en solution, auquel on additionne un amino-alcool optiquement  
35 actif de formule générale (IV) ci-dessous et éventuellement un halogénure de formule (X) défini ultérieurement:

5



(IV)

dans laquelle,

5  $R_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en  $C_{1-8}$ , de préférence un méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $C_{1-15}$  de préférence un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle,  
 10 qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en  $C_{1-5}$ , du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

15  $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, des radicaux organiques tel qu'un groupement alkyle inférieur en  $C_{1-8}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un  
 20 groupement aryle en  $C_{6-12}$  notamment du type phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle ou un groupement arylalkyle en  $C_{7-12}$  notamment du type benzyle, phényléthyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué par un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un groupement tel que cité  
 25 précédemment, à condition que  $R_6$  et  $R_7$  soient différents.

$R_6$  et  $R_7$ , ou  $R_7$  et  $R_{11}$ , ou  $R_8$  et  $R_9$ , ou  $R_{10}$  et  $R_{11}$ , peuvent ensemble former un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué, de préférence un groupe méthylène,  
 30 diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.

$R_8$  et  $R_9$  peuvent ensemble former un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle

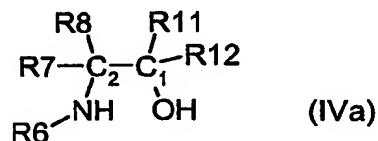
benzénique de préférence un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylèneméthylène, o-phénylènediméthylène.

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

5 C<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub> et/ou C<sub>3</sub> représentent un atome de carbone asymétrique.

Lorsque n est égal à zéro, des composés de formule (IV) préférés sont les bêta-aminoalcool optiquement actifs de formule générale (IVa),

10



dans laquelle,

15 R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C<sub>1-8</sub> et de préférence un méthyle, un éthyle, un groupe n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> comme par exemple, un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un  
20 alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub> notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

25 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>11</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C<sub>1-8</sub> notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C<sub>6-12</sub> comme par exemple phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C<sub>7-12</sub>, de  
30 préférence un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitués à la condition que R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> soient différents.

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène en C<sub>1-6</sub> optionnellement substitué comme par exemples un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène

5 R<sub>8</sub> et R<sub>11</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phenylèneméthylène, o-phenylènediméthylène et

10 C<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub> représentent un atome de carbone asymétrique.

Les composés de formule (IVa) optiquement actifs désignés ci-après, selon une nomenclature usuellement  
15 utilisés, sont des modes de réalisation préférés de l'invention :

norephedrine ; ephedrine ; 2-amino-1-(2,5-dimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-diethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-dipropoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-methoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-ethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-propoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-ethoxy-5-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,4-dimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(1-naphthyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-naphthyl)-1-propanol ; 2-amino-1,2-diphenylethanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-1-propanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-3-methyl-1-butanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-4-methyl-1-propanol ; 2-amino-3-methyl-1-butanol ; 2-amino-4-methyl-1-pentanol ; 2-amino-1-propanol ; 2-amino-3-phenyl-1-propanol ; 2-amino-2-phenyl-1-ethanol ; 2-pyrrolidinyl-methanol ; α,α-diphenyl-2-pyrrolidinyl-methanol ; 2-piperidinemethanol ; α,α-diphenyl-2-piperidinyl-methanol ; 2-aziridinyl-methanol ; α,α-diphenyl-2-aziridinyl-methanol ; 2-azetidiny-methanol ; α,α-diphenyl-2-azetidiny-methanol ; 2-aminocyclopentan-1-ol ; 2-

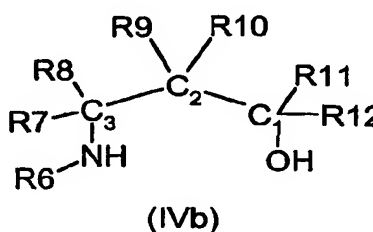
20  
25  
30  
35

aminocyclohexan-1-ol ; 1-aminoindan-2-ol ; 3-amino-2-hydroxybornane ;

Le composé  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-2-pyrrolidinyl-methanol  
5 optiquement actif est particulièrement préféré.

Lorsque n est égal à 1, des composés de formule (IV)  
préférés sont des gamma-aminoalcools optiquement actifs de  
formule (IVb),

10



15 dans laquelle,

$R_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire  
ou ramifié inférieure en  $C_{1-8}$  du type notamment méthyle,  
éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-  
butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $C_{1-15}$   
20 comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un  
methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un  
alkoxy ou un alkyle en  $C_{1-5}$  du type notamment méthyle, éthyle,  
n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle,  
pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

25

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents,  
représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe  
alkyle inférieur en  $C_{1-8}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-  
propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-  
butyle, pentyle, un groupe aryle en  $C_{6-12}$  notamment phényle, 1-  
30 naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en  $C_{7-12}$   
notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle,



lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que  $R_7$  et  $R_8$  soient différents.

5  $R_6$  et  $R_7$  peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué et notamment un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.

10  $R_8, R_{11}$  ou  $R_8, R_9$  ou  $R_9, R_{11}$  peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique notamment un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylène, o-phénylène diméthylène et  $C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  représentent un atome de carbone asymétrique.

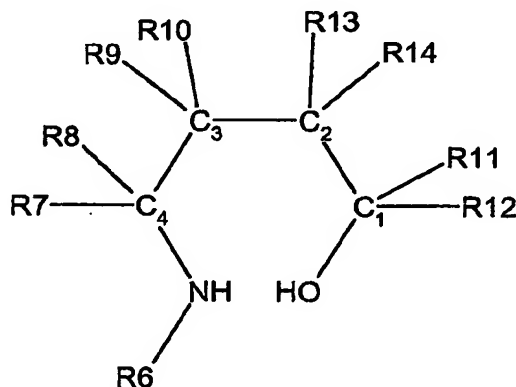
15 Les gamma-amino-alcool optiquement actifs, désignés ci-après selon une nomenclature usuellement utilisés, sont des modes de réalisation particuliers de l'invention :

$\beta, \beta$ -diphényl-2-pyrrolidinyl-ethanol;  $\beta, \beta$ -di(t-butyl)-2-piperidinyl-ethanol; 2-phényl-4-hydroxypiperidine.

20

Lorsque n est égal à 2, des composés de formule (IV) préférés sont des dérivés d'un delta-aminoalcool optiquement actif de formule (IVc),

25



(IVc)

dans laquelle,

$R_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en  $C_{1-8}$  et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $C_{1-15}$  et notamment un benzyle, un phenylethyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en  $C_{1-5}$  et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en  $C_{1-8}$  et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en  $C_{6-12}$  et notamment un groupe phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en  $C_{7-12}$  comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitués par un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un tel que cités précédemment, à condition que  $R_7$  et  $R_8$  soient différents.

$R_6$  et  $R_7$  peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué et notamment un groupe un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.

$R_9$  et  $R_8$  peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylène diméthylène, o-phénylène diméthylène

et  $C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  et/ou  $C_4$  représentent un atome de carbone asymétrique.

Le composé optiquement actif de formule (IV), peut être en solution ou non, pour autant que le solvant puisse solubiliser le produit et qu'il n'affecte pas la réaction.

5           Avantageusement, on additionne d'abord au complexe borane-base de Lewis un halogénure de formule (X) ci-dessous, puis l'amino-alcool optiquement actif de formule (IV) telle que définie précédemment.

10 dans laquelle,  
Y représente un atome d'halogène tel que le chlore, le  
brome, le fluor ou l'iode;  
M1 est choisi parmi un ion sodium, potassium, lithium,  
15 un groupement ammonium et un groupement phosphonium.

La demanderesse a mis en évidence que l'addition du composé de formule (X) permet d'effectuer la réaction avec la totalité du composé amino-alcool optiquement actif de formule (IV). De plus, l'addition du composé de formule (X) permet d'éviter un recyclage du composé amino-alcool optiquement actif de formule (IV) lorsque celui-ci est utilisé à une quantité inférieure à 2% et à haute valeur ajoutée.

25 En conséquence, l'addition du composé de formule (X) permet d'effectuer des gains économiques importants en limitant la quantité de composé amino-alcool optiquement actif de formule (IV) nécessaire.

30 A titre d'exemple de groupement ammonium, on peut citer les groupements tetraalkylammonium, pyridinium, alkylpiperidinium, alkylpiperazinium, alkylpyrrolidinium et tetraalkylanilinium. Le terme alkyl désigne dans ce cas une chaîne alkyle en C<sub>n</sub>, linéaire ou ramifiée.

35

A titre d'exemple de groupement phosphonium, on peut citer les groupements arylphosphonium ou alkylarylphosphonium, tels que le tetrakis-(diméthylamino)-

phosphonium , le tetraphenyl-phosphonium, le triphenyl-phosphonium et le benzyltriphenyl-phosphonium.

5 L'addition du composé de formule (IV) et éventuellement du composé de formule (X) s'effectue à une température comprise entre 0°C et 75°C, et le milieu réactionnel est maintenu à cette température, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5 et 4 heures.

10 Selon une réalisation avantageuse du procédé, la quantité du composé dérivé d'un bêta-aminoalcool optiquement actif de formule (IV) est comprise entre 0,005 et 0,2 équivalent par rapport au borohydrure métallique, de préférence 0,008 équivalent.

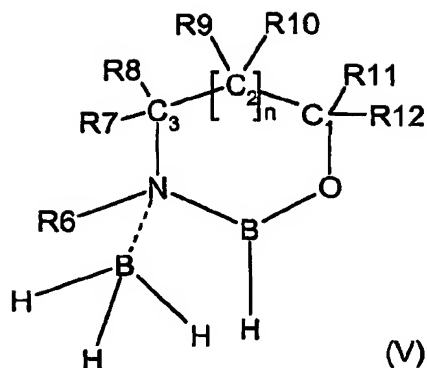
15 Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, le dérivé de formule (IV) est le  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-2-pyrrolidinyl-methanol optiquement actif, et il en est ajouté entre 0,008 et 0,016 équivalent par rapport au NaBH<sub>4</sub>.

20 Selon une réalisation avantageuse du procédé, la quantité d'halogénure de formule (X) est comprise entre 0,05 et 1,25 équivalent par rapport au composé de formule (VI), de préférence de 0,2 équivalent.

25 Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, l'halogénure de formule générale (X) est le chlorure de lithium (LiCl).

30 Selon le procédé de la Demanderesse, les complexes ainsi préparés in situ, sont des composés chiraux de formule (V),

13

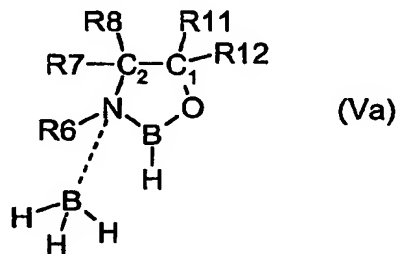


dans laquelle,

5  $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$  et  $n$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IV) et  $C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  représentent un atome de carbone asymétrique.

Lorsque  $n$  est égal à 0, les composés préférés sont des complexes oxazaborolidine-Borane optiquement actifs de formule (Va),

10



15 dans laquelle,

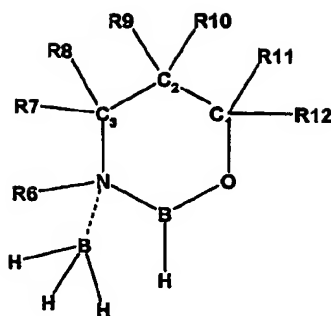
$R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}$  et  $C_1$  et/ou  $C_2$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IVa).

$C_1$  et/ou  $C_2$  représentent un carbone asymétrique.

Lorsque  $n$  est égal à 1, les composés préférés sont des complexes oxazaborine-Borane optiquement actif de formule (Vb),

20

14

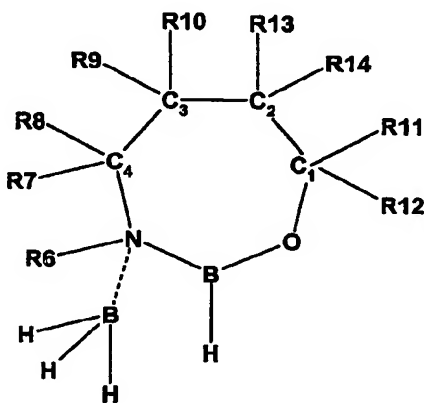


(Vb)

dans laquelle,

5  $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IVb) et  $C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  représentent un atome de carbone asymétrique.

Lorsque  $n$  est égal à 2, les composés de l'invention  
10 sont des complexes oxazaborepine-Borane optiquement actif de formule générale (Vc) ci-dessous :



(Vc)

dans laquelle,

15  $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IV) et  $C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  et/ou  $C_4$  représentent un atome de carbone asymétrique.

Les composés de formule (V) ainsi obtenus sont préparés  
20 in situ et utilisés tels quels, comme catalyseurs, dans les

réactions de réduction asymétrique pour la synthèse d'alcools chiraux ou pour la synthèse d'amines chirales.

En particulier, le complexe de formule (V) préparé in situ, est utilisé pour réduire les cétones prochirales de formule générale (VI) en alcools optiquement actifs correspondants de formule générale (VII).



Les composés de formules (VI) et (VII) sont définis comme suit :

$\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$  sont différents et la chiralité de l'alcool secondaire obtenu est définie par l'atome de carbone porteur de la fonction alcool.

$\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$  sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques éventuellement substitués, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

Avantageusement,  $\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$ , différents, sont indépendamment un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, hydrocarbure insaturé, aryl, cycloalkyl, un aryl-hydrocarboné, hétérocarbocycle, les dits groupements sont éventuellement porteurs de un ou plusieurs substituants représentés par un atome d'halogène, un groupement alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, hétéroaryl et une fonction organique.

Avantageusement encore,  $\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$  forment ensemble un carbocycle cétonique, saturé ou non, comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes. Ledit carbocycle cétonique comprend éventuellement un ou plusieurs substituants représentés par un atome d'halogène, un groupement alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, hétéroaryl et une fonction organique. Ledit carbocycle cétonique est éventuellement fusionné avec un

groupement cycloalkyl, aryl, hétéroaryl ; lesdits groupements étant éventuellement porteurs de un ou plusieurs substituants représentés par un atome d'halogène, un groupement alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, hétéroaryl et une fonction organique.

5

A titre d'exemple de groupement «alkyle», on peut citer les groupements carbonés saturés acycliques, linéaires ou ramifiés et présentant de 1 à 20 atomes de carbones tels que le groupement méthyl, éthyl, n-propyl, iso-propyl, tertio-butyl, n-butyl ou iso-butyl.

10

A titre d'exemple de groupement «alcényle», on peut citer les groupements carbonés de 1 à 20 atomes de carbones insaturés acycliques, linéaires ou ramifiés, et comprenant une ou plusieurs doubles liaisons tels que le groupement vinyle, éthylidiènyle, allyle, isopropènyle, butènyle, butadiènyle, allènyle ou hexadiènyle.

15

A titre d'exemple de groupement «alcynyle», on peut citer les groupements carbonés de 2 à 20 atomes de carbones insaturés acycliques, linéaires ou ramifiés, et comprenant une ou plusieurs triples liaisons tels que les groupements éthylidynyle et propynyle.

20

A titre d'exemple de groupement «hydrocarbure insaturé», on peut citer les groupements carbonés de 2 à 20 atomes de carbones, insaturés cycliques ou acycliques, linéaires ou ramifiés, et comprenant à la fois une ou plusieurs doubles liaisons et une ou plusieurs triples liaisons tels que les groupements hexadiène-ynyle, pentène-ynyle et cyclodécène-ynyle.

25

30

A titre d'exemple de groupement «hydrocarbure cyclique», on peut citer les groupements carbonés de 3 à 20 atomes de carbones saturés ou insaturés, mono ou polycycliques, et comprenant une ou plusieurs insaturations, sous de doubles ou triples liaisons, tels que les groupements cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentényl, cyclopentadiényl,

35



cyclohexyl, cyclohexènyl et cyclohexadiènyl.

5 A titre d'exemple de groupement «aryle», on peut citer les groupements carbonés de 6 à 35 atomes de carbones, mono ou polycycliques condensés, tels que les groupements phényl, naphthyl, phénanthryl, anthryl, pyrènyl, pentalényl, biphenylényl, azulényl, azulényl et acénaphthylényl.

10 A titre d'exemple de groupement «aryl-hydrocarboné», on peut citer les groupements alkyle, alcènyle et alcynyle, substitués par un groupement aryle comprenant 7 à 35 atomes de carbones tels que le benzyl, diphenylmethyl, cinnamyl, trityl et benzylidynyl.

15 A titre d'exemple de groupement «hétérocarbocycle», on peut citer les groupements hétéroaryles de 4 à 10 atomes de carbones et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que les groupements thiényl, furyle, pyrrolyl, pyridyle, benzothienyl, carbazolyl, phenazinyle, isoxazolyle, 20 imidazolinyle, pyrazinyl, pyrazolyle, pyrimidinyl, indolyle, iso-indolyle, purinyle, quinolyle, isoquinolyle, benzofuryle et xanthényle. A titre d'exemple de groupement «hétérocarbocycle», on peut également citer les hétérocycles insaturés de 4 à 10 atomes de carbones et comprenant un ou 25 plusieurs hétéroatomes, tels que les groupements pyrannyl, chroményle, 2H-pyrrolyl, 3H-indolyle, pyrrolinyle, chromannyle, indolinyle et thiazolyle.

30 A titre d'exemple de groupement «hétérocycloalkyle», on peut citer les groupements hétérocycliques saturés de 3 à 10 atomes de carbones et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que les groupements imidazolidinyle, pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, indolinyle et morpholinyle.

35 A titre d'exemple de groupement «carbocycle cétonique», on peut citer les groupements cycliques comprenant 5 à 20 atomes de carbones tels que la cyclopentanone, la

cyclopentenone, la cyclohexanone, la cyclohexenone, l'indanone, la 3,4-Dihydro-2*H*-naphthalen-1-one, la 3,4-Dihydro-1*H*-naphthalen-2-one, l'inden-1-one, l'acenaphthylen-1-one, l'acenaphthylen-2-one, la fluoren-9-one, la phenalen-1-one, la phenalen-2-one, la cyclohexane-1,3-dione, la piperidin-3-one, la piperidin-4-one, la dihydro-pyran-3-one, la tetrahydro-pyran-4-one).

A titre d'exemple d'atome « d'halogène », on peut citer les atomes de chlore, de brome, de fluor et d'iode

Le terme « aryloxy » signifie un groupement aryle lié à un atome d'oxygène.

Le terme « halkoxy » signifie un groupement alkyle lié à un atome d'oxygène.

A titre d'exemple « d'hétéroatome », on peut citer les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre.

A titre d'exemple de « fonction organique », on peut citer les groupements hydroxyle, amino, thiol, cyano (-CN), cyanato (-NC), éther (-OR<sub>19</sub>), amino substitué (-NHR<sub>19</sub>, -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -NHOH, -NHOR<sub>19</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>), un imino (=NR<sub>19</sub>), ester (-COOR<sub>19</sub>), amido (-CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>19</sub>, -CONR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>), nitro (-NO<sub>2</sub>), nitroso (-NO), thioether (-SR<sub>19</sub>), sulfoXde (-SOR<sub>19</sub>), sulfone (-SO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>), sulfonyloxy (-OSO<sub>2</sub>R<sub>19</sub>), carbonyldioxy (-OC(O)OR<sub>19</sub>), carbonyloxy (-OCOR<sub>19</sub>), dioxy (-OCH<sub>2</sub>O-, -OR<sub>19</sub>O-), silyl (-Si(R<sub>19</sub>)<sub>3</sub>), silyloxy (-OSiR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -OSiR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>O-), (-PO(OR<sub>19</sub>)<sub>2</sub>), dithioether (-SR<sub>19</sub>S-).

R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> et R<sub>21</sub> peuvent être identiques ou différents, et ont les mêmes définitions que R<sub>16</sub>.

R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub> peuvent former ensemble un hétérocarbocycle ou un hétérocycloalkyle

La cétone peut être utilisée sous une forme neutre ou ionique (ammonium).

A titre indicatif non limitatif les cétones prochirales, pouvant être réduite par le complexe formé in situ selon l'invention sont, selon une nomenclature  
5 usuellement utilisée :

Parmi les aryles cétone :

acetophenone ; propiophenone ; butyrophenone ; 1-acetonaphthone ; 2-acetonaphthone ; o-methoxyacetophenone ; o-ethoxyacetophenone ; o-propoxyacetophenone ; o-benzyloxyacetophenone ; p-tertio-butylacetophenone ; 2-  
10 acetylpyridine ; p-cyanoacetophenone ; phenyl benzyl cetone ; phenyl o-tolylmethyl cetone ; phenyl m-tolylmethyl cetone ; phenyl p-tolylmethyl cetone ; 2-butanone ; 2-pentanone ; 2-hexanone ; 2-heptanone ; 2-octanone ; cyclohexyl methyl  
15 cetone ; cyclohexyl benzyl cetone ; 2-chloroacetophenone ; 2-bromoacetophenone ; 2-bromo-3'-chloroacetophenone ; 2-chloro-3'-chloroacetophenone ; 2-bromo-3'-bromoacetophenone ; 2-bromo-3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-3'-methylacetophenone ; 2-bromo-3'-ethylacetophenone ; 2-bromo-3'-propylacetophenone  
20 ; 2-bromo-3'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-chloroacetophenone ; 2-bromo-4'-bromoacetophenone ; 2-bromo-4'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-4'-ethylacetophenone ; 2-bromo-4'-propylacetophenone ; 2-bromo-4'-butylacetophenone  
25 ; 2-bromo-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-chloroacetophenone ; 2-bromo-2'-bromoacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-ethylacetophenone ; 2-bromo-2'-propylacetophenone ; 2-bromo-2'-butylacetophenone ; 2-bromo-2'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoro-3'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-methoxy-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-2',3'-dimethoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-ethoxy-3'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-2',3'-dichloroacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-3'-chloroacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; cyclopentenone ;

1,3-cyclopentanedione ; cyclohexenone ; 4-cyclopenten-1,3-dione ; 3-oxopyrrolidine ; 3-oxopiperidine ; 3-oxoquinuclidine ; 2-bromo-3'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-bromo-4'-chloroacetophenone ; 2-bromo-2',4'-dibromoacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-2',4'-difluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoro-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoro-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-ethoxy-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-bromo-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-fluoro-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-methyl-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-methoxy-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-2',4'-diethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-3'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-ethoxy-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-3'-ethoxy-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-3',4'-diethoxyacetophenone ; 2-bromo-5'-bromo-3'-chloroacetophenone ; 2-bromo-3',5'-dibromoacetophenone ; 2-bromo-5'-bromo-3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-5'-bromo-3'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-5'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-bromo-5'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-3'-methylacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-3'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-3',5'-dimethoxyacetophenone ; 2-bromo-3',5'-diethoxyacetophenone ; 2-bromo-3',5'-dichloroacetophenone ; 2-bromo-3',5'-difluoroacetophenone ; 2-bromo-2',6'-dichloroacetophenone ; 2-bromo-2',4',6'-trichloroacetophenone ; 2-bromo-3',4',5'-trichloroacetophenone ; 4-bromoacetyl-2-methylthiazole ; 4-bromoacetyl-2-trifluoromethylthiazole ; 1-bromofluorenone.

35 Parmi les hétéroaryles cétones :

Azolyl phenyl cétones ; 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one-indanone ; 1-cyclohexylethan-1-one ; 2-ether-1-arylethanone ; 2-(triorganosilyl)oxy-alkyl ; arylethanone ;

2-acylthiophene ; 2-acylfuran ; 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone ; 1-(2-furanyl)-3-chloro-ethanone ; 1-(2-furanyl)-3-bromo-ethanone.

5 Les hétéroaryles cétones sont particulièrement préférés, et en particulier les composés suivants : 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone; 1-(2-furanyl)-3-chloro-ethanone ; 1-(2-furanyl)-3-bromo-ethanone.

10 Les alkyles cétones saturés ou insaturés éventuellement substitué(s) sont également parfaitement adaptés pour être réduits par le procédé de l'invention.

15 L'invention permet également la réduction des carbocycles cétones, saturés ou insaturés éventuellement substitué(s), et en particulier des alpha-tetralones.

20 Le procédé de réduction asymétrique des composés de formule (VI) s'effectue dans les conditions opératoires suivantes :

- les composés de formule (VI) sont additionnés, lentement, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5 et 10 heures.
- la température est comprise entre 0°C et 75°C.
- 25 - la quantité de cétone prochirale est 10 à 1000 supérieure à celle de l'amino-alcool de formule (IV) mis en réaction.

30 Suivant un mode préféré de l'invention, la cétone utilisée est 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone et est ajouté en quantité de 50 à 100 fois supérieure par rapport au composé  $\alpha,\alpha$ -diphenylpyrrolidinemethanol optiquement actif, la réaction s'effectue à une température de 40°C pendant 1,5 heures.

35 L'alcool optiquement actif de formule (VII) est isolé, par un traitement du milieu réactionnel, selon les méthodes décrites dans la littérature et connues de l'homme du métier.

L'invention a également pour objet la mise en œuvre du complexe de formule (V) préparé in situ, pour réduire les éthers d'oximes de formule générale (VIII) en amines optiquement actives correspondants de formule générale (IX).



Les composés de formules (VIII) et (IX) sont définis comme suit :

R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> sont différents et la chiralité de l'amine secondaire obtenue, est définie par l'atome de carbone porteur de la fonction amine.

R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques éventuellement substitués, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

R<sub>19</sub> représente un alkoxy, un aryloxy, un arylalkoxy.

Le procédé de réduction asymétrique des composés de formule (VIII) s'effectue dans les mêmes conditions opératoires que précédemment.

L'amine optiquement active de formule (IX) est isolée, par un traitement du milieu réactionnel, selon les méthodes décrites dans la littérature et connues de l'homme du métier.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent donnés à titre non limitatif.

**Exemple 1 :**

Préparation du complexe HCBS-BH<sub>3</sub> in situ : sans LiCl  
Réduction asymétrique : 20 % de (R)-DPP.

5 Dans un tétracol de 100 ml, sous azote, mettre 0,33 g de NaBH<sub>4</sub> dans 5 ml de THF.

Additionner, sous agitation, 1,44 ml de diethylaniline (DEA) et 5 ml de THF à 20 °C.

Refroidir le milieu à 5°C et additionner goutte à goutte 855 µl (1,05 éq) de dimethylsulfate (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en 30 mn.

10 Maintenir le milieu réactionnel à 20 °C pendant 1 heure.

Ajouter 0,43 g de (R)-diphenylprolinol à 20°C.

Maintenir à 20 °C pendant 1 heure.

15 Réduction asymétrique.

Chauffer le milieu précédent à 40 °C.

20 Ajouter lentement 1,5 g de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone en solution dans 5 ml de THF. La durée d'addition est de 1h30mn.

A la fin de l'introduction, refroidir le milieu à 10°C.

Hydrolyser avec 9 ml d'eau et laisser sous agitation pendant 1 heure à 20 °C.

Décanner.

25 Laver trois fois la phase organique avec de l'acide phosphorique (1,3 g dans 5 ml d'eau).

Laver la phase organique avec 5 ml d'eau.

Laver la phase organique avec 5 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>.

30 Laver une dernière fois la phase organique avec 5 ml d'eau.

Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> puis concentrer sous vide à sec.

35 On obtient une huile orange.

Rdt : Quantitatif

Excès énantiomérique : 93.8%

Pureté chimique : 98 %

**Exemple 2 :****Préparation du complexe HCBS-BH3 in situ : sans LiCl****Réduction asymétrique : 5 % de (R)-DPP.**

5

Dans un réacteur double enveloppe de 500 ml, sous azote, mettre 18,9 g (0,501 mol) de NaBH<sub>4</sub> dans 200 ml de THF.

Additionner, sous agitation, 85 ml (0,521 mol) de diethylaniline (DEA) et 45 ml de THF à 20 °C.

10

Chauffer le milieu à 40°C.

Additionner goutte à goutte 65,9 g (0,521 mol) de dimethylsulfate (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

Maintenir le milieu réactionnel à 40 °C pendant 45 mn.

Refroidir le milieu à 32°C.

15

Additionner 5,08 g (0,02 mol) de (R)-diphenylprolinol solubilisé dans 15 ml de THF.

Chauffer le milieu réactionnel à 40 °C et maintenir sous agitation pendant 30 mn.

Refroidir le milieu à 32 °C.

20

Réduction asymétrique.

Ajouter lentement 70 g (0,401 mol) de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone. La durée d'addition est de 2h15mn.

25

Maintenir le milieu réactionnel sous agitation à 32 °C pendant 45 mn.

Refroidir le milieu à 15°C et hydrolyser avec une solution aqueuse de 89 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 390 ml d'eau.

30

Chauffer à 27 °C et maintenir le milieu sous agitation pendant 1h30mn.

Décanner. Séparer les différentes phases.

Concentrer sous vide à sec.

35

On obtient un liquide limpide incolore.

Rendement : 95 %

Excès énantiomérique : 94,5 %



**Exemple 3 :****Préparation du complexe HCBS-BH3 in situ : avec LiCl**  
**Réduction asymétrique : 5 % de (R)-DPP.**

- 5            Dans un réacteur double enveloppe de 500 ml, sous azote, mettre 11,4 g (0,301 mol) de NaBH<sub>4</sub> dans 150 ml de THF. Additionner sous agitation 50,8 ml (0,313 mol) de diethylaniline (DEA) à 20 °C.
- 10           Chauffage le milieu à 37 °C puis additionner, 29,6 ml (0,313 mol) de diméthylsulfate (DMS) en 45 mn.
- Maintenir le milieu réactionnel sous agitation à 40 °C pendant 30 mn.
- Refroidir le milieu à 32°C et additionner 1,33 g (0,0313 mol) de LiCl.
- 15           Maintenir le milieu réactionnel sous agitation pendant 30 mn.
- Ajouter 3,5 g (0,012 mol) de (R)-diphenylprolinol en solution dans 55 ml de THF et maintenir sous agitation pendant 30 mn.
- 20           Réduction asymétrique.
- Au milieu précédent (température 32 °C), ajouter lentement 42 g (0,24 mol) de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone. La durée d'addition est de 1h.
- 25           Maintenir le milieu réactionnel sous agitation pendant 30 mn.
- Refroidir le milieu réactionnel à température ambiante et hydrolyser avec une solution aqueuse de 53,2 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et
- 30           233 ml d'eau.
- Charger le milieu dans un réacteur de 500 ml.
- Décanter et éliminer la phase aqueuse.
- Concentrer sous vide à sec.
- 35           On obtient un liquide limpide incolore.
- Rendement : 94,5 %
- Excès énantiomérique : 94 %

**Exemple 4 :****Préparation du complexe HCBS-BH3 in situ : sans LiCl**  
**Réduction asymétrique : 1 % de (R)-DPP.**

- 5 Dans un réacteur double enveloppe de 500 ml, sous azote, mettre 18,2 g (0,481 mol) de NaBH<sub>4</sub> dans 308 ml de THF.
- Additionner, sous agitation, 81,3 ml (0,501 mol) de diethylaniline (DEA) à 20 °C.
- Chauder le milieu à 37 °C puis additionner 47,4 ml  
10 (0,501 mol) de diméthylsulfate (DMS) en 45 mn.
- Maintenir le milieu réactionnel sous agitation à 40 °C pendant 30 mn.
- Refroidir le milieu à 32°C.
- Maintenir le milieu réactionnel sous agitation pendant  
15 30 mn.
- Ajouter 1,02 g (0,004 mol) de (R)-diphénylprolinol en solution dans 55 ml de THF et maintenir sous agitation pendant 30 mn.
- 20 Réduction asymétrique.
- Ajouter lentement 70 g (0,401 mol) de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone.
- La durée d'addition est de 2h00mn.
- 25 Maintenir le milieu réactionnel sous agitation à 40 °C pendant 30 mn.
- Refroidir le milieu à 20°C et hydrolyser avec une solution aqueuse de 70 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 350 ml d'eau à 15°C.
- 30 Eliminer le THF à 75 °C à pression atmosphérique puis sous vide.
- Additionner 280 ml de toluène, refroidir à 30°C.
- Décanner. Séparer les différentes phases.
- Laver la phase organique avec de 210 ml d'eau.
- Décanner. Séparer les différentes phases.
- 35 Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> puis concentrer sous vide à sec.
- On obtient un liquide limpide incolore.

Rendement : 95 %

Excès énantiomérique : 86,1%

**Exemple 5 :**

- 5        Préparation du complexe HCBS-BH3 in situ : avec LiCl  
         Réduction asymétrique : 2 % de (R)-DPP.

Dans un réacteur double enveloppe de 500 ml, sous azote, mettre 18,2 g (0,481 mol) de NaBH4 dans 150 ml de THF.

- 10       Additionner, sous agitation, 81,3 ml (0,501 mol) de diethylaniline (DEA) à 20 °C.

Chauffer le milieu à 37 °C puis additionner, 47,4 ml (0,501 mol) de dimethylsulfate (DMS) en 45 mn.

- 15       Maintenir le milieu réactionnel sous agitation à 40 °C pendant 30 mn.

Refroidir le milieu à 32°C et additionner 3,4 g (0,0802 mol) de LiCl.

Maintenir le milieu réactionnel sous agitation pendant 30 mn.

- 20       Ajouter 2,03 g (0,018 mol) de (R)-diphenylprolinol en solution dans 55 ml de THF et maintenir sous agitation pendant 30 mn.

Réduction asymétrique.

- 25       Au milieu précédent (température 32 °C), ajouter lentement 70 g (0,4 mol) de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone. La durée d'addition est de 1h.

- 30       Maintenir le milieu réactionnel sous agitation pendant 30 mn.

Refroidir le milieu réactionnel à température ambiante et hydrolyser avec une solution aqueuse de 88,7 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 388 ml d'eau.

- 35       Charger le milieu dans un réacteur de 500 ml.  
         Décanter et éliminer la phase aqueuse.  
         Concentrer la phase organique sous vide à sec.

On obtient un liquide limpide incolore.

Rendement : 97 %

Excès énantiomérique : 92,3 %

**Exemple 6 :**

- 5        Préparation du complexe HCBS-BH<sub>3</sub> in situ : sans LiCl  
         Réduction asymétrique : 2 % de (R)-DPP.

Dans un tetracol de 100 ml, sous azote, mettre 1,82 g (0,0481 mol) de NaBH<sub>4</sub> dans 24 ml de THF.

- 10       Additionner, sous agitation 8,13 ml (0,0501 mol) de diethylaniline (DEA) à 20 °C.

         Chauffer le milieu à 40°C.

         Additionner goutte à goutte 6,32 g (0,0501 mol) de dimethylsulfate (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

- 15       Maintenir le milieu réactionnel à 40 °C pendant 45 mn.  
         Refroidir le milieu à 32°C.

         Additionner 203,1 mg (0,0008 mol) de (R)-diphenylprolinol solubilisé dans 4 ml de THF.

- 20       Chauffer le milieu réactionnel à 40 °C et maintenir sous agitation pendant 30 mn.

         Refroidir le milieu à 32 °C.

         Réduction asymétrique.

- 25       Cette étape de réduction utilise le même protocole que celui de l'exemple 4 sur une quantité de 7 g (0,0401 mol) de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone.

         On obtient un liquide limpide incolore.

- 30       Rendement : 95 %

         Excès énantiomérique : 90,6 %

**Exemple 7 :**

- 35       Préparation du complexe HCBS-BH<sub>3</sub> in situ : avec LiCl  
         Réduction asymétrique : 1 % de (R)-DPP.

Dans un tetracol de 100 ml, sous azote, mettre 1,82 g (0,0481 mol) de NaBH<sub>4</sub> dans 25 ml de THF.

Additionner, sous agitation 8,13 ml (0,0501 mol) de diethylaniline (DEA) à 20 °C.

Chauffer le milieu à 40°C.

5 Additionner goutte à goutte 6,32 g (0,0501 mol) de dimethylsulfate ( $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ).

Maintenir le milieu réactionnel à 40 °C pendant 45 mn.

Additionner au milieu réactionnel 339,8 mg (0,008 mol) de LiCl.

10 Additionner 203,1 mg (0,0008 mol) de (R)-diphenylprolinol solubilisé dans 6 ml de THF.

Chauffer le milieu réactionnel à 40 °C et maintenir sous agitation pendant 30 mn.

Réduction asymétrique.

15

Cette étape de réduction utilise le même protocole que celui de l'exemple 5 réalisé à 40 °C sur une quantité de 7 g (0,0401 mol) de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone.

20

On obtient un liquide limpide incolore.

Rendement : 95 %

Excès énantiomérique : 90,9 %

25

30 Les résultats des différentes expériences sont synthétisés dans le tableau I suivant :

Tableau I

Ex	% (R)-DPP	Préparation du complexe HCBS.BH3			
		Sans LiCl		Avec LiCl	
		Rdt(%) / Temp (°C)	e.e. (%)	Rdt(%) / Temp (°C)	e.e. (%)
1	20	99 / 40°C	93,8		
2	5	95 / 32°C	94,5		
3	5			94 / 42°C	94
6	2	95 / 32°C	90,6		
5	2			97 / 32°C	92,3
4	1	95 / 40°C	86,1		
7	1			95 / 40°C	90,9

5 Les résultats montrent qu'en présence de faible quantité de (R)-DPP, le LiCl permet de maintenir un rendement et un excès énantiomérique élevé.

## REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation in situ de composés chiraux  
dérivés de complexes d'oxazaborolidine-borane, caractérisé en  
5 ce qu'il comprend les étapes suivantes :

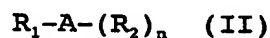
1) on additionne à une suspension de borohydrure de  
métal défini par la formule (I),



10 dans laquelle :

M représente notamment un ion sodium, potassium,  
lithium, zinc et de préférence un ion sodium,

15 a) une base de Lewis de formule générale (II) ci-  
dessous :



dans laquelle

20  $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent un alkyle  
linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un aryle  
éventuellement substitué, un alkyl aryle, un cycloalkyle en  
 $C_4-C_7$  ;

$R_1$  et  $R_2$  forment ensemble une chaîne alkyle  $C_1-C_7$ , un  
carbocycle en  $C_1-C_7$ , éventuellement substitué ;

n est égal à 1 ou 2 ;

25 et A représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre  
ou de phosphore, et

b) un ester d'acide inorganique de formule générale  
(III) ci-dessous :



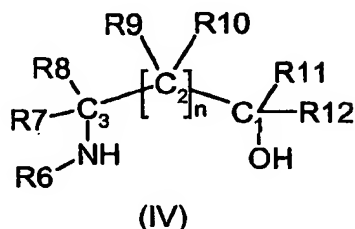
30 dans laquelle,

X représente un groupe sulfonyloxyester ( $-OS(O)_2OR_4$ ) ;  
un sulfonate ( $-OS(O)R_5$ ), un sulfite ( $-OS(O)OR_5$ )

35  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un  
alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un  
atome d'halogène, un aryle, un hétérocycle, un hétéroaryle,  
un groupe alkoxy, un groupe alkylthio, un groupe alkyl aryle,  
un cycloalkyle en  $C_4-C_7$  ; ou

$R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble une chaîne alkyle  $C_1-C_7$  ;  
un carbocycle en  $C_1-C_7$ , éventuellement substitué,

2) puis, au produit obtenu à l'issue de l'étape 1 ci-dessus, on ajoute un amino-alcool optiquement actif de  
5 formule générale(IV) ci-dessous :



10

dans laquelle,

$R_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire  
ou ramifié inférieur en  $C_{1-8}$ , de préférence un méthyle, éthyle,  
15 n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle,  
tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $C_{1-15}$  de  
préférence un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, qui  
peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle  
en  $C_{1-5}$ , du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-  
20 butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy,  
propoxy, butoxy, pentoxy ;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents,  
représentent indépendamment un atome d'hydrogène, des  
radicaux organiques tel qu'un groupement alkyle inférieure en  
25  $C_{1-8}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle,  
n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un  
groupement aryle en  $C_{6-12}$  notamment du type phényle, 1-  
naphthyle, 2-naphthyle ou un groupement arylalkyle en  $C_{7-12}$   
notamment du type benzyle, phényléthyle, un méthylbenzyle,  
30 lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être  
substitué par un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un tel que cités  
précédemment, à condition que  $R_6$  et  $R_7$  soient différents ;



$R_6$  et  $R_7$ , ou  $R_7$  et  $R_{11}$ , ou  $R_8$  et  $R_9$ , ou  $R_{10}$  et  $R_{11}$ , peuvent ensemble former un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué, de préférence un groupe méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène ;

5  $R_8$  et  $R_9$  peuvent ensemble former un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique de préférence un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylèneméthylène, o-phénylènediméthylène ;

10 n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

$C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  représentent un atome de carbone asymétrique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce  
15 que ledit composé de formule (II) est un ether linéaire ou cyclique, de préférence le tetrahydrofurane ou le tetrahydropyrane ; une amine secondaire ou tertiaire, de préférence la N,N-diméthylamine, la N,N-diéthylamine, l'aniline, la N,N-diéthylaniline, ou la N,N-éthyl-  
20 isopropylaniline ; un thioether linéaire ou cyclique, de préférence le diméthylsulfure ; un amino-ether, de préférence la morpholine ; une phosphine, de préférence la triphénylphosphine, et très préférentiellement le composé de  
formule (II) est la N,N-diéthylaniline (DEA).

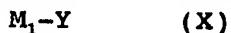
25 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit composé de formule générale (III) est un dialkylsulfate, un acide sulfurique bis-aryloxyalkylester, un bisalkyloxysulfonyloxyalkane, un  
30 dioxathiolanedioxyde, et très préférentiellement le diméthylsulfate ( $Me_2SO_4$ ).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
35 précédentes, caractérisé en ce que les quantités de base de Lewis et d'ester inorganique sont comprises entre 1 et 2 équivalents par rapport au borohydrure métallique.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la mise en contact des composés (I), (II) et (III) dans l'étape 1) s'effectue dans n'importe quel ordre, à une température comprise entre 0°C et 75°C et le milieu réactionnel ainsi obtenu est maintenu, sous agitation, à une température ambiante, pendant une durée comprise entre 0,5 et 4 heures.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que dans l'étape 2), on additionne au produit obtenu à l'issue de l'étape 1:

un halogénure défini par la formule (X),



dans laquelle, :

M<sub>1</sub> est choisi parmi un ion sodium, potassium, lithium, un groupement ammonium et un groupement phosphonium ;

et Y représente un atome d'halogène tel que le chlore, le brome, le fluor ou l'iode,

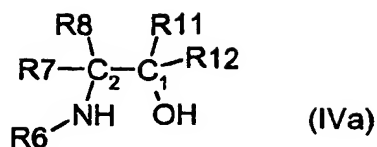
puis l'amino-alcool optiquement actif de formule (IV)

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que M<sub>1</sub> est un groupement ammonium choisi parmi les groupements tetraalkylammonium, pyridinium, alkylpiperidinium, alkylpiperazinium, alkylpyrrolidinium et tetraalkylanilinium.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que M<sub>1</sub> est un groupement phosphonium choisi parmi les groupements arylphosphonium et alkylarylphosphonium.

9. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'halogénure de formule (X) est le chlorure de lithium.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque n est égal à zéro répondent plus particulièrement à la formule générale (IVa)



dans laquelle,

5  $\text{R}_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en  $\text{C}_{1-8}$  et de préférence un méthyle, un éthyle, un groupe n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $\text{C}_{1-15}$  comme par exemple, un benzyle, un phényléthyle, un  
10 méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en  $\text{C}_{1-5}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

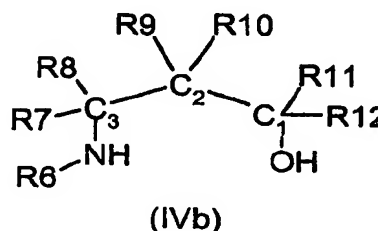
$\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  et  $\text{R}_{11}$ , identiques ou différents, représentent  
15 indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en  $\text{C}_{1-8}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en  $\text{C}_{6-12}$  comme par exemple phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en  $\text{C}_{7-12}$ , de  
20 préférence un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  soient différents ;

$\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  peuvent former ensemble un groupe alkylène en  $\text{C}_{1-6}$  optionnellement substitué comme par exemples un methylene,  
25 diméthylène, triméthylène, tetraméthylène ;

$\text{R}_8$  et  $\text{R}_{11}$  peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène  
30 et  $\text{C}_1$  et/ou  $\text{C}_2$  représentent un atome de carbone asymétrique.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ledit produit optiquement actif de formule (Iva) est le (S)- ou le (R)- $\beta,\beta$  diphényl-2-pyrrolidinyl-méthanol.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque n est égal à 1 répondent plus particulièrement à la formule générale (IVb)



dans laquelle,

10  $R_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en  $C_{1-8}$  du type notamment méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $C_{1-15}$  comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un

15 alkoxy ou un alkyle en  $C_{1-5}$  du type notamment méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy,

20  $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en  $C_{1-8}$  notamment du type méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en  $C_{6-12}$  notamment phenyle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en  $C_{7-12}$

25 notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que  $R_7$  et  $R_8$  soient différents,

$R_6$  et  $R_7$  peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué et notamment un methylene, dimethylène, trimethylène, tetramethylène,

30

$R_8, R_{11}$  ou  $R_8, R_9$  ou  $R_9, R_{11}$  peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle

benzénique notamment un triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, o-phényleneméthylène, o-phénylénédiméthylène et C<sub>1</sub> et/ou C<sub>2</sub> et/ou C<sub>3</sub> représentent un atome de carbone asymétrique.

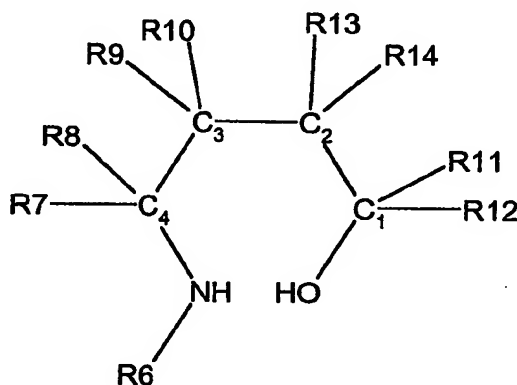
5

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que ledit produit optiquement actif de formule (IVb) est le (S)- ou (R)- $\beta,\beta$ -diphényl-2-pyrrolidinyl-ethanol, le (S)- ou (R)- $\beta,\beta$ -di(t-butyl)-2-piperidinyl-ethanol, ou le (S)- ou (R)-2-phényl-4-hydroxypiperidine .

10

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule V, lorsque n est égal à 2 répondent plus particulièrement à la formule générale (IVc) :

15



(IVc)

dans laquelle,

20

R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1-8</sub> et notamment un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> et notamment un benzyle, un phényléthyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub> et notamment un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-

25

butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

5  $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en  $C_{1-8}$  et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en  $C_{6-12}$  et  
10 notamment un groupe phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en  $C_{7-12}$  comme par exemple, un benzyle, un phénylethyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitués par un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un tel que cités précédemment, à condition que  $R_7$  et  $R_8$  soient différents ;

15  $R_6$  et  $R_7$  peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué et notamment un groupe un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène ;

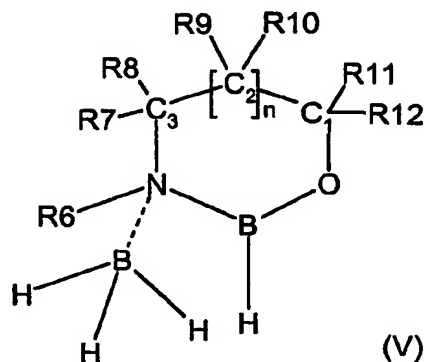
20  $R_9$  et  $R_8$  peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phénylène-méthylène, o-phénylène-diméthylène, et  $C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  et/ou  $C_4$  représentent un atome de carbone asymétrique.

25 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité du composé de formule (IV) mise en réaction est comprise entre 0,005 et 0,2 équivalent par rapport au borohydrure métallique.

30 16. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est le  $\alpha, \alpha$ -diphényl-pyrrolidin-2-yl-méthanol optiquement actif.

35 17. Procédé de synthèse d'alcools chiraux, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation in situ du complexe selon l'une quelconque des revendication 1 à 16 puis l'introduction d'une cétone en vue de sa réduction.

18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que ledit complexe est un composé chiral de formule générale (V),



dans laquelle,

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$  et  $n$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IV) et  $C_1$  et/ou  $C_2$  et/ou  $C_3$  représentent un atome de carbone asymétrique.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 ou 18, caractérisé en ce que lesdites cétones répondent à la formule générale (VI) ci-dessous et sont réduites en alcools optiquement actifs de formule générale (VII) ci-dessous :



où  $R_{15}$  et  $R_{16}$  sont différents,  $R_{15}$  et  $R_{16}$  sont inertes à la réduction, sont des radicaux organiques éventuellement substitués et peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, caractérisé en ce que la réduction asymétrique des composés de formule (VI) s'effectue dans les conditions opératoires suivantes :

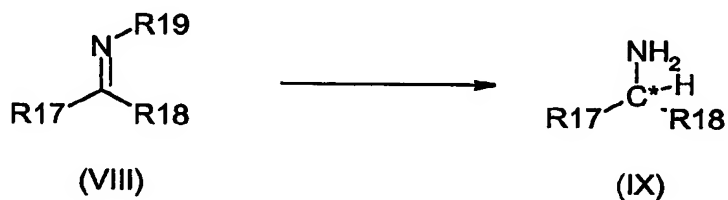
- 5           - les composés de formule (VI) sont additionnés, lentement, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5 et 10 heures.
- la température est comprise entre 0°C et 75°C.
- la quantité de cétone prochirale est 10 à 1000
- 10 supérieure à celle de l'amino-alcool de formule (IV) mis en réaction.

21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est le 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone et est ajouté en quantité de 50 à 100 fois

15 supérieure par rapport au composé  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-pyrrolidin-2-yl-methanol optiquement actif.

22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, caractérisé en ce que le complexe de formule (V) préparé in situ, est utilisé pour réduire les éthers d'oximes de formule générale (VIII) en amines optiquement actives

20 correspondantes de formule générale (IX)



25

où

$\text{R}_{17}$  et  $\text{R}_{18}$  sont différents et la chiralité de l'amine secondaire obtenue, est définie par l'atome de carbone porteur de la fonction amine ;

30

$\text{R}_{17}$  et  $\text{R}_{18}$  sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques indépendamment substitués par quel groupement, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non ;

$\text{R}_1$ , représente un alkoxy, un aryloxy, un arylalkoxy.